

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Das Verhalten von zwei Lymphozytentypen
während der Therapie
mit Strahlen, Cytostatika und Steroiden

HORST/HUBRICH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0071

Aus dem Städtischen Krankenhaus München-Schwabing, I.Med.Abtlg.
(Chefarzt: Professor Dr. H.Begemann)

Das Verhalten von zwei Lymphozytentypen während der Therapie
mit Strahlen, Cytostatika und Steroiden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Horst Hubrich

aus
Prag

München
1966

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Begemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. P. Zenker

Tag d. mdl. Prüfung: 15.2.66

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Problemstellung	4
Methode	8
Abbildungen	12
Ergebnisse	14
I) Einzeluntersuchungen	14
II) Verlaufsuntersuchungen	17
Diskussion	31
I) Einzeluntersuchungen	31
II) Verlaufsuntersuchungen	35
Zusammenfassung	41
Tabellen	42
Literaturverzeichnis	59

Einleitung

Seit den frühen Studien von PAPPENHEIM und NAEGELI hat der Lymphozyt ein gewisses Schattendasein in der klinischen Hämatologie geführt. Es gibt schlechterdings keine Zelle im menschlichen Organismus über deren Biologie wir so wenig wissen wie über den Lymphozyten. Erst seit etwa 30 Jahren hat sich eine Reihe von Untersuchern intensiver mit dem Studium der Lymphozytenprobleme befaßt.

So wurde in letzter Zeit vielfach die Meinung geäußert, daß es sich beim Lymphozyten nicht um einen einheitlichen Zelltyp handelt. DOWNEY unterschied bei der Beschreibung leukämöider Reaktionen drei Typen: Typ I wird als kleiner Lymphozyt mit schmalem basophilem Zytoplasma bezeichnet, Typ II als großer Lymphozyt mit hyalinem, Typ III als Lymphozyt mit breitem basophilem Zytoplasmasaum. DOUGHERTY faßte Typ II und III zusammen und nannte sie "Stresslymphozyten". Veränderte Lymphozyten bei Virusinfekten führten andere Untersucher zur Annahme virus-spezifischer "Virozyten" (LITWINNS) oder "Lymphoidzellen" (JÖRKE). Die Vermutung, daß zwei verschiedene Lymphozytensysteme existieren, hat bereits PAPPENHEIM ausgesprochen. Er unterschied in "echte" Lymphozyten und "Lymphoidozyten". ASCHOFF äußerte 1926, daß die Lymphozyten der Follikel andere sein müßten als die des lymphatischen Grundgewebes, da sie anderen funktionellen Gesetzen gehorchen. Wenig später fand SEEMANN einen bestimmten Zelltyp, welcher im Gegensatz zu anderen Lymphozyten sich in epitheloide Riesenzellen umwandeln kann-

te. Er gab ihm die Bezeichnung "Monozytoider".

Mit Hilfe einer Nukleolenfärbung gelang es 1952 STOCKINGER und KELLNER, zwei Gruppen von Lymphozyten zu finden, die sich in der normalen panoptischen Färbung nicht unterschieden. Doch schloß erst GRUNDMANN auf Grund umfangreicher Studien an Lymphknoten, Milz und peripheren Lymphozyten mit dieser Färbung auf das Vorhandensein von zwei verschiedenen Lymphozytensystemen. Die erste Art, die beim gesunden Erwachsenen im Durchschnitt 75% aller Lymphozyten im peripheren Blut ausmacht, ist durch ein relativ großes, rundes Kernkörperchen mit scharfen Konturen gekennzeichnet (Follikellymphozyt). Daneben findet man auch andere Lymphozyten mit mehreren, oft nur punktförmigen Nukleolen, die ungeordnet im Kernraum liegen (Sinuslymphozyt).

Nach den histologischen Untersuchungen des letztgenannten Autors gliedert sich der Lymphknoten in drei funktionell differenzierte Teile. Diesen drei Teilen entsprechen drei verschiedene Zellarten: in der Umgebung der hellen Follikelzentren liegen vorwiegend die Lymphozyten mit einem großen Nukleolus, an den Sinus der Markstränge fast immer die Lymphozyten mit mehreren dunklen Kernkörperchen. Im lymphatischen Grundgewebe liegen alle beiden Zellen, an den hilusnahen Marksträngen vorwiegend lymphatische Plasmazellen und ihre Vorstufen. Die Lymphozyten in den Follikel und diejenigen an den Sinus haben eigene Reifungsreihen. Die Kernvolumina der einzelnen Reifungsreihen stehen zueinander in einem strengen Halbierungsrhythmus, wie auch LENNERT und Mitarbeiter das bei ihren Lymphozytenuntersuchungen gefunden haben. Die mononukleoläre Form bezeichnete GRUNDMANN, entsprechend dem von ihm angenommenen Entstehungsort, als "Follikellymphozyt", die polynukleoläre als "Sinuslymphozyt". Daß die Verteilung dieser beiden Formen im peripheren Blut konstant ist und

bei Erkrankungen des lymphatischen Systems charakteristischen Veränderungen unterliegt, ist erst kürzlich bestätigt worden (FINK). Nachdem sich bisher keine Hinweise dafür finden ließen, daß die beiden Formen ineinander übergehen können und so nur verschiedene Funktionszustände eines Typs darstellen, muß man annehmen, daß sie auch verschiedene Funktionen innerhalb des lymphatischen Systems ausüben.

Die Funktion der Lymphozyten war bis vor wenigen Jahren noch gänzlich ungewiß. Bekanntlich kommt es im Verlauf jedes Infektes zu einer vorübergehenden Vermehrung von Lymphozyten ("lymphozytäre Heilphase" nach SCHILLING). Auch hatten experimentelle und klinische Beobachtungen gezeigt, daß nach parenteraler Applikation artfremden Serums die Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut oft für längere Zeit ansteigt. Doch war die Bedeutung dieser Gesetzmäßigkeiten nicht zu erfassen. Durch die Entdeckung von LANDSTEINER und CHASE, daß die Lymphozyten für die Allergie vom verzögerten Typ verantwortlich sind, wurde erstmals Licht in das Dunkel um die Funktion der Lymphozyten gebracht. Später zeigte dann PATERSON, daß sich die experimentelle Encephalitis allein durch Lymphozyten von einem Versuchstier auf ein anderes übertragen läßt. Heute werden die Lymphozyten als Träger der zellständigen Antikörper dem humoralen Antikörpersystem gleichberechtigt zur Seite gestellt und man spricht ihnen eine spezielle Aufgabe in der Abwehr von Virus-, Pilz- und bakteriellen Infekten zu.

Im Hinblick auf das Vorkommen zweier verschiedener Lymphozytensysteme erhebt sich nun die Frage, ob alle Lymphozyten in gleichem Maße Antikörperträger sind und welche funktionelle Bedeutung ihnen zukommt. Nach Untersuchungen von FINK kommt es nach bakteriellen Infekten zu wohldefinierten quantitativen und qualitativen Veränderungen der beiden Lymphozytentypen in zwei Phasen: eine primäre Follikellymphozytose und eine sekundäre Sinuslymphozytose. Mit der

vorliegenden Arbeit soll versucht werden, weitere Erkenntnisse über das Verhalten dieser beiden Lymphozytenformen zu gewinnen.

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

1) Wie verhalten sich beide Zellformen bei:

- a) lymphatischen Systemerkrankungen
- b) Carcinomen?

2) Welchen Einfluß haben verschiedene Therapien auf diese beiden Zellformen:

- a) Strahlentherapie
- b) Cytostatika
- c) Steroide?

Verwendung findet eine kombinierte PAS-Methylenblaufärbung, durch welche gleichzeitig die PAS-positiven Substanzen in den Lymphozyten erfaßt werden.

Methode

1) Methylenblaufärbung

Bei der von STOCKINGER und KELLNER angegebenen Färbung handelt es sich um eine Methylenblaufärbung mit anschließender Differenzierung in einem Citratpuffer (pH 4,96). Infolge des niedrigeren isoelektrischen Punktes der Ribonukleinsäuren färben sich die RNS-haltigen Bestandteile des Kerns (Nukleolus) und Cytoplasmas bevorzugt an.

a) Lösungen:

- 1) Methylalkohol
- 2) 1% wässrige Methylenblaulösung
- 3) Citratpuffer (SÖRENSEN), pH 4,96
(wir geben zu 20,01 g Zitronensäure 1000,0 g Aqua bidest und fügen hierzu Natronlauge unter Kontrolle des pH-Meters, bis ein pH von 4,96 erreicht ist. Die im Schrifttum angegebene Menge der zugefügten Natronlauge kann nicht berücksichtigt werden).

b) Methode:

- | | |
|---|----------|
| 1) Fixierung in Methanol | 1-3 Min. |
| 2) Methylenblaulösung | 10 Min. |
| 3) Citratpuffer | 1 Min. |
| 4) Sofortiges Abtrocknen mit Filtrierpapier | |

c) gefärbt werden:

- 1) Lymphozyten
- 2) Monozyten
- 3) erythro-poetische Vorstufen

Die Lymphozyten besitzen einen stark blau gefärbten Zytoplasmasaum; das Monozytenprotoplasma ist dagegen heller, ferner sind die sehr lockeren Kerne der Monozyten mit den schwach angedeuteten Chromatinverdichtungen nur sehr blass angefärbt.

2) PAS-Färbung

Als geeignetster Nachweis von Glykogen hat sich für die Hämatologie die PAS-Methode erwiesen. Bei dieser Methode wird das Glykogen zunächst oxydiert und anschließend das Oxydationsprodukt nachgewiesen. Neben dem Glykogen werden aber auch alle anderen polysaccharidhaltigen Produkte erfaßt (saure und neutrale Mukopolysaccharide, Glykoproteide, Glyko- und Phospholipide). Als Oxydationsmittel wurde Perjodsäure verwendet (Lit. bei HOTCHKISS), die von MC MANUS, GIEB und STOWELL, sowie von WISLOCKI und Mitarb. in die Hämatologie eingeführt wurde. Der Nachweis der entstandenen Reaktionsprodukte erfolgte nach einem Vorschlag von HOTCHKISS mit fuchsinschwefliger Säure.

a) Lösungen:

- 1) Fixierlösung: 86 ml abs. Alkohol + 14 ml Formol
- 2) Perjodsäure: 0,5% HIO_4 -Lösung
- 3) Reduzierlösung: 20 ml $4\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ + 20 ml n HCl
in 400 ml Wasser
- 4) Schiffssches Reagens
- 5) Hämalaunlösung

b) Färbung:

- | | |
|------------------------------------|-----------|
| 1) Fixierung: Alkohol-Formollösung | 10 Min. |
| 2) Wässern in Aqua dest. | |
| 3) Lufttrocknen | |
| 4) Perjodsäurelösung | 10 Min. |
| 5) Reduzierlösung | 5 Min. |
| 6) Schiffssches Reagens | 15 Min. |
| 7) 3mal Reduzierlösung | je 2 Min. |
| 8) Wässern in Leitungswasser | 10 Min. |
| 9) Lufttrocknen | |
| 10) Gegenfärben mit Hämalaun | 12 Min. |
| 11) Wässern | |
| 12) Lufttrocknen | |

c) Beurteilung:

Die Beurteilung des PAS-Gehaltes erfolgt halbquantitativ. Nach ASTALDI unterscheidet man dabei vier Aktivitätsgrade:

0 = keine Rotfärbung, Zytoplasma farblos

1 = zarte, diffus-homogene Anfärbung des gesamten Zytoplasmas ohne Granula

- 2 = diffuse, rötliche Anfärbung des gesamten Zytoplasmas mit stärkeren Niederschlägen in den Randpartien ohne Plaques, beginnende Granulierung
- 3 = in den Randpartien sind granuläre Anhäufungen mit stärkerer Rotfärbung zu erkennen
- 4 = starke diffuse Rotfärbung und granuläre sowie plaquesartige Niederschläge; der Kern bleibt frei, wird niemals überlagert

d) Ergebnis:

In den Zellen der Erythropoese kommen normalerweise keine PAS-positiven Substanzen vor. PAS-pos. Erythroblasten sollen jedoch besonders häufig bei Erythroleukämien, vereinzelt auch bei Eisenmangelanämien, Perniciosa, Polycythämia vera, aplastischer und refraktärer sideroblastischer Anämie auftreten (MERKER).

In den Megakaryozyten kommt es in feingranulierter Form und teilweise auch grobschollig vor, in den Thrombozyten als kleine, zackig begrenzte Schollen.

In der Granulopoese tritt es besonders bei den reifen, neutrophilen Granulozyten auf, es läßt sich jedoch schon bei den Promyelozyten nachweisen. Basophile Granulozyten ergeben eine besonders intensive Reaktion, wobei neben Glykogen auch andere PAS-pos. Substanzen auftreten (BAUER-SIC). Von den Eosinophilen wird nur die zytoplasmatische Grundsubstanz schwach angefärbt.

In den Monozyten lassen sich nur gelegentlich diffus verteilte PAS-pos. Substanzen darstellen, Granula treten niemals auf.

Die Lymphozyten des peripheren Blutes und des Knochenmarks unterscheiden sich in ihrem Glykogen- und Polysaccharidgehalt von den Zellen der granulopoetischen Reihe darin, daß hier diese Substanzen nicht diffus, sondern in Form klar abgrenzbarer Granula unterschiedlicher Größe abgelagert sind. Unter normalen Bedingungen enthält nur ein kleiner Teil der Lymphozyten mit der PAS-Färbung anfärbbares Material.

3) Kombinierte PAS-Methylenblaufärbung

Da der Glykogen- und Polysaccharidgehalt in beiden Lymphozytenformen bestimmt werden soll, diese jedoch nur mittels der Methylenblaufärbung unterschieden werden können, wurden nach einem Vorschlag von FINK beide Färbungen gekoppelt. Dabei wird zunächst die PAS-Färbung durchgeführt und anschließend statt der Gegenfärbung mit Hämalaun die Methylenblaufärbung. Es erwies sich als zweckmäßig, die Differen-

zierung im Citratpuffer in zwei Arbeitsgängen durchzuführen.

Methode:

Es werden lufttrockene periphere Blutaussstriche verwendet, die nicht älter als drei Stunden sein sollen. Sie müssen möglichst dünn gehalten werden, da sonst die Beurteilung der Nukleolen erschwert ist.

- | | | |
|------|------------------------------------|---------|
| 1-9) | siehe normale PAS-Färbung | |
| 10) | 1% Methylenblaulösung | 10 Min. |
| 11) | Citratpuffer (pH 4,96) | |
| a) | 1. Küvette | 30 Sek. |
| b) | 2. Küvette | 15 Sek. |
| 12) | Sofortiges Abtrocknen im Färbblock | |

Ergebnis:

Es werden Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten gefärbt. Die Lymphozyten können durch ihr Nukleolarbild deutlich in "Föllikel-" und "Sinuslymphozyten" unterschieden werden, wobei man im blauen Zytoplasma burgunderrote PAS-Granula erkennt. Die Monozyten sind heller gefärbt und enthalten kein granuläres Glykogen.

Die Einteilung in Aktivitätsgrade nach ASTALDI wurde in dieser Arbeit nicht übernommen; die Grade 1-4 wurden zusammengefaßt und einheitlich als "PAS-positive Substanz" bewertet.

Abbildungen

Bei der kombinierten PAS-Methylenblaufärbung kommen folgende zwei Lymphozytenformen zur Darstellung:

"Follikellymphozyten"

"Sinuslymphozyten"

I) Kern: rund bis oval,
scharf gegen das Zytoplasma abgegrenzt;
lockerere Kernstruktur,
in sich strukturlos

häufig eingekerbt,
mehr exzentrisch gelagert;
dunkler, blaßblau gefärbt

N u k l e o l e n

1 (manchmal auch 2);
gegen das übrige Zytoplasma durch einen scharfen Rand deutlich abgesetzter,
leicht exzentrischer Nukleolus

mehrere, kleine punktförmige Verdichtungen

K e r n - P l a s m a g r e n z e

scharf

unscharf, häufig Einkerbung

II) Zytoplasma: scharfe Zellgrenzen; umgibt den ganzen Zellkern als blauer Saum, enthält basophile Granula

enthält mehr Granula; angedeuteter perinukleärer Hof

Die mononukleolären Lymphozytenformen werden im folgenden der Einfachheit halber als Follikellymphozyten bezeichnet, die polynukleolären als Sinuslymphozyten.

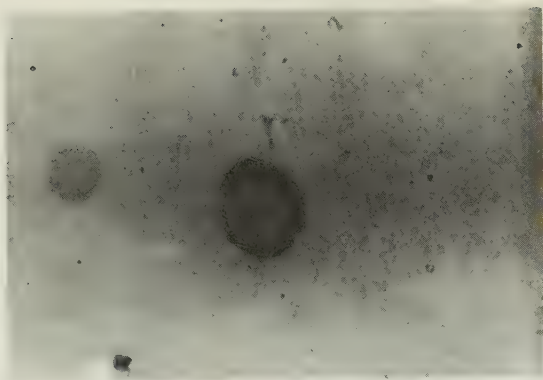


Abb. 1) PAS-pos. Follikellymphozyt

Die Follikellymphozyten und die Sinuslymphozyten treten in zwei Größenordnungen auf, wobei sich die Kernvolumina wie 2:1 verhalten. Im peripheren Blut überwiegen jedoch bei weitem die kleinen Formen.

Vereinzelte werden auch Zellen gefunden, die nicht mit Sicherheit in eine der beiden Gruppen einzuordnen sind. Vermutlich handelt es sich dabei um Zellen, welche durch mechanische Alterationen so stark verändert sind, daß die Einheiten der Kernstruktur nicht mehr zu erkennen sind.



Abb. 2) PAS-pos. Sinuslymphozyt

Ergebnisse

Die Bestimmung der Lymphozytenverteilung wurde bei lymphatischen Systemerkrankungen und Carcinomen an 100 Patienten in Einzeluntersuchungen und an 50 Patienten in Verlaufsuntersuchungen während der Therapie durchgeführt. Es wurden jeweils 100 Lymphozyten auf Grund ihrer morphologischen Kriterien und ihres PAS-Gehaltes differenziert. Außerdem wurde die Gesamtleukozytenzahl sowie die relativen und absoluten Lymphozytenwerte bestimmt.

I) Einzeluntersuchungen

GRUNDMANN hat bei seinen Untersuchungen über das Vorhandensein von zwei Lymphozytensystemen mittels der Methylenblaufärbung bei gesunden Menschen im peripheren Blut ein konstantes Verhältnis festgestellt. Er gibt für den mononukleolären Follikeltyp einen Anteil von 75% aller Lymphozyten an, während der polynukleoläre Sinustyp zu 16% und nicht differenzierbare Zellen zu 9% vertreten sein sollen. FINK hat an einem größeren Untersuchungsgut entsprechende Zahlen gefunden (78% Follikel-, 17% Sinuslymphozyten und 5% nicht einzuordnende). Letzterer hat mit der gleichzeitig durchgeführten PAS-Färbung zwischen 8 und 20% glykogenhaltige Lymphozyten ermittelt, die überwiegend Sinuslymphozyten waren (etwa 1/3 aller Sinuslymphozyten wiesen PAS-Granula auf).

Beide Untersucher fanden nun bei lymphatischen Systemerkrankungen charakteristische Verschiebungen dieser Verhältnisse in folgender Weise (nach FINK):

	Follikellymphoz.	Sinuslymphoz.	Rest
Lymphadenose	95,6	3	1,4
Lymphosarkom	39	58	3
Lymphogranulomatose	47	49	4

Die PAS-Färbung ergab bei diesen Erkrankungen erhöhte Werte,

die für die Lymphadenosen 56,7%, für die Lymphosarkome 47% und für die Lymphogranulomatosen 36% der gefundenen Lymphozyten betrugen.

Da diesen Werten nur ein verhältnismäßig kleines Patientengut zugrunde liegt, wurde eine größere Zahl von Patienten mit den entsprechenden Krankheiten untersucht. Außerdem erfolgten die Lymphozytenbestimmungen an unbehandelten Carcinomen, über die bisher noch nicht berichtet worden ist.

Lymphadenosen

Untersucht werden konnten die Blutbilder von 30 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Bei einem Teil der Erkrankten wurde die Diagnose erst zum Zeitpunkt der Untersuchung gestellt; meist handelte es sich jedoch um schon länger bekannte Erkrankungen, bei denen der letzte Therapieversuch zumindest einige Zeit zurück lag.

In der panoptischen Färbung nach PAPPENHEIM findet man eine erhebliche Vermehrung kleiner ausgereifter Lymphozyten mit typischem wolkigen Kern und einem schmalen Zytoplasmasaum. Vereinzelt findet man auch größere lymphatische Elemente mit lockeren Kernen, in denen 1-2 Nukleolen auffallen. Der kombinierte gefärbte Blutaussstrich (PAS-STOCKINGER-KELLNER-Färbung) ist gekennzeichnet durch eine intensive Vermehrung kleiner, verhältnismäßig blasser Lymphozyten. Der Kern ist kreisrund und besitzt einen, oft aber auch 2-3 runde Nukleolen, die scharf abgesetzt sind und ein Lumen haben. Der schmale, blaue Zytoplasmasaum ist meist mehr oder minder stark von burgunderroten PAS-Granula durchsetzt; häufig sieht man nur noch einen nukleolenhaltigen Kern, der von einem PAS-Kranz umgeben ist. Daneben treten auch größere Zellen mit lockereren Kernen auf, in denen ein, manchmal auch 2-3 Kernkörperchen zu sehen sind. Auf echte Sinuslymphozyten trifft man nur selten.

Abweichend von diesen eindeutig definierten Lymphozytenformen, die insgesamt ein eintöniges Bild bieten, wurden aber auch bei vereinzelten Fällen durchweg sehr polymorphe lymphatische Zellen mit extrem großen Nukleolen gefunden. Diese zeigten meist gehäuft Kerneinschnürungen und eine sehr lockere Kernstruktur. Bemerkenswert ist, daß diese sehr unreif wirkenden Zellen eine auffallend niedrige PAS-Aktivität aufwiesen.

Lymphosarkom

Es konnten drei Patienten mit einem histologisch und zytologisch gesicherten Lymphosarkom untersucht werden. Hierbei waren keine auffälligen Zellen zu beobachten. Die Sinuslymphozyten waren relativ vermehrt; es bestand auch eine deutliche Erhöhung der PAS-Werte. GRUNDMANN und FINK haben allerdings noch wesentlich höhere Zahlen für die Sinuslymphozyten gefunden.

Lymphogranulomatose

Relativ vermehrt waren die Sinuslymphozyten auch bei 27 Patienten mit einer gesicherten Lymphogranulomatose. Der Glykogen- und Polysaccharidgehalt, besonders der Sinuslymphozyten, war teilweise stark erhöht. Gelegentlich waren kleine Follikellymphozyten zu finden, die ein kreisrundes, basophiles Zytoplasma hatten. Diese atypischen Zellen machten bei einer größeren Anzahl von Fällen immerhin 2-4% aller Lymphozyten aus.

Carcinome

Bei 40 Patienten mit verschiedenen Carcinomen ergaben sich im Durchschnitt für die Sinuslymphozyten relativ verminderte Werte. Atypische Lymphozyten wurden nicht gesehen. Die PAS-Aktivität war bei den meisten Fällen leicht erhöht.

Vier Patienten mit einem Hypernephrom dagegen zeigten einheitlich eine erhebliche Steigerung der PAS-Werte.

Zusammenfassung der Ergebnisse
(Durchschnittswerte bei 100 Patienten)

	Ges.Leuk.	%Lymph.	abs.Lymph.	%Foll.	%Sin.	NE	PAS
30Lymphaden.	66740	88,2	58864	92	6,1	1,9	53,3
3Lymphosark.	7566,6	25,6	1938,3	73,3	23,7	3	31,3
27Lymphogran.	7135,1	15,1	1036,6	63	34,2	2,8	37,5
40Carcinome	8123,7	19,9	1615,7	86,9	10,9	2,1	20,2

(Die Einzelergebnisse sind am Schluß der Arbeit angeführt).

NE = nicht einzuordnen

II) Verlaufsuntersuchungen

Die Trennung der Lymphozyten nach ihrem Nukleolarbild läßt natürlich die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieser Unterscheidung naheliegend erscheinen. Anhand von Tierversuchen hat GRUNDMANN gezeigt, daß sich in Lymphknoten, Milz und Thymus bei steriler Entzündung, Glucocorticoid- und Doca-Gaben typische Verschiebungen der Lymphozytenformen ergaben. FINK fand bei Verlaufsuntersuchungen von bakteriellen und Virusinfektionen ebenfalls charakteristische Veränderungen im peripheren Blut: im Verlauf eines Infektes kommt es zunächst zu einer Vermehrung der mononukleolären Formen, der alsbald ein Anstieg der polynukleolären Formen folgt. Über die Beeinflussung der beiden Lymphozytenformen durch ionisierende Strahlen, cytostatische Substanzen und Corticosteroide ist bisher noch nicht berichtet worden.

Strahlentherapie

Von 23 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wurden Verlaufskontrollen während einer Strahlentherapie vorgenommen und untersucht. Die Bestrahlungen erfolgten mit dem Radiokobaltfernbestrahlungsgerät (Gammatron I) in der Onkologischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses. Die Fälle waren nach Strahlendosis und Lokalisation des Bestrahlungsfeldes grundsätzlich nicht einheitlich.

Während es in allen Fällen zu einer Verminderung der Gesamtlymphozyten in der Peripherie kam, reagierten die Lymphozytentypen der einzelnen Fälle in verschiedener Weise:

- in 13 Fällen mit einem stärkeren Absinken der Follikellymph.
- 6 Fällen " " " " " Sinuslymph.
- 4 Fällen mit gleich starkem Absinken.

Es ließen sich also in 19 Fällen Änderungen im Verhältnis der Follikel- zu den Sinuslymphozyten nachweisen. Diese Änderungen hatten im Einzelnen ein verschiedenes Ausmaß.

Im folgenden seien Beispiele aus den verschiedenen Gruppen aufgeführt.

Die Patientin M.St. kam zur Nachbestrahlung nach operativer Entfernung eines Carcinoms im Bereich des Coecums in die Klinik. Metastasen waren nicht bekannt. Sie wurde in der Unterbauchgegend pro Sitzung mit 250 R vier Wochen lang bis zu einer Gesamtdosis von 6500 R (MD) bestrahlt. Die Bestrahlung wurde gut vertragen und bis jetzt lassen sich keine Anzeichen eines Rezidivs erkennen.



Unter der Kurve ist das Verhältnis der Follikellymphozyten zu den Sinuslymphozyten als Quotient aufgetragen. Sowohl aus der Änderung dieses Quotienten, als auch direkt aus dem Kurvenverlauf ist ersichtlich, daß der stärkere Abfall die Follikellymphozyten betrifft. Die absolute Zahl der Sinuslymphozyten blieb annähernd gleich, während die Follikellymphozyten auf ca. 1/6 ihres Anfangswertes abfielen. Der PAS-pos. Anteil der beiden Lymphozytenformen änderte sich dabei nicht wesentlich. Ab etwa der zweiten Behandlungswoche waren vermehrt Zellen im peripheren Blut zu finden, die an lymphatische Vorstufen erinnerten (großes, basophiles Zytoplasma; große Zellkerne mit lockerer Struktur).

In zwei Fällen dieser Gruppe war der Abfall der Follikellymphozyten so stark, daß schließlich mehr Sinuslymphozyten gefunden wurden. Prognostisch scheint diese Änderung des Follikel-/Sinuslymphozytenverhältnisses jedoch ohne Bedeutung zu sein. Von den 13 Patienten dieser Gruppe ver-

starben vier kurz nach Beendigung der Therapie, vier weitere kamen alsbald mit neuerlichen Beschwerden zur Klinikaufnahme, die restlichen fünf entgingen zum Teil der weiteren Beobachtung, zum Teil blieben sie zunächst beschwerdefrei.

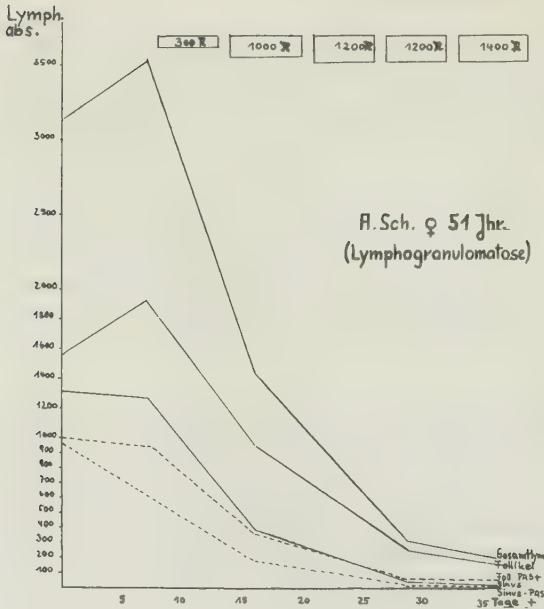
Der Einzelgehalt der Lymphozyten an PAS-positiven Substanzen änderte sich während der Verlaufsuntersuchungen nicht; ebenso blieb der prozentuale Anteil der PAS-positiven Elemente für beide Lymphozytenformen auf der Höhe der Ausgangswerte.

Die Patienten dieser Gruppe (13 Carcinome), die mit einem Abfall ihrer Follikellymphozyten reagierten, hatten in ihrem Blutbild eines gemeinsam: das Verhältnis der mono- zu den polynukleolären Lymphozytenformen vor Therapiebeginn war zu Ungunsten der Sinuslymphozyten verschoben. Während etwa normal viel Follikellymphozyten angetroffen wurden, waren die Sinuslymphozyten vermindert (in 8 Fällen signifikant).

Ein von diesen Ergebnissen abweichendes Verhalten zeigten die Lymphozyten einer anderen Gruppe von Patienten. Bei diesen wurde im Verlauf der Therapie mit Strahlen das Verhältnis der beiden Lymphozytentypen zugunsten der Follikellymphozyten verändert.

Bei der Patientin A.Sch. wurde durch Excision eines Lymphknotens die Diagnose einer Lymphogranulomatose gestellt. Sie erhielt in 28 Einzelsitzungen eine Gesamtdosis von 5100 R auf ein anteriores Mediastinalfeld. Nach Beendigung der Therapie war ein deutlicher Rückgang des röntgenologisch nachweisbaren Mediastinaltumors erkennbar; die Remission erstreckt sich nunmehr über ein Jahr.

Gesamtdosis: 5100R



Die für einen M.Hodgkin zu erwartende Lymphopenie bestand bei der Patientin zunächst allerdings nicht. Die Verteilung der Lymphozytenformen jedoch lag in der Weise vor, wie sie für diese Krankheit charakteristisch ist: eine relative Erhöhung der Sinuslymphozyten (hier auch absolut). Im Verlauf der Bestrahlung waren es diesmal die Sinuslymphozyten, die, prozentual und absolut, stärker abfielen. Nach Beendigung der Therapie bestand ein der Norm entsprechendes Verhältnis zwischen den beiden Zellformen - allerdings im Bereich einer absoluten Lymphopenie (unter 300 Lymph./mm³). Entsprechend dem Absinken der einzelnen Lymphozytenformen kam es auch zur Verminderung der PAS-positiven Elemente bei beiden Formen.

Bei allen Fällen, deren Lymphozyten auf die eben beschriebene Weise reagierten, handelte es sich um Erkrankungen an Lymphogranulomatose. Sie zeigten einheitlich die für Lymphogranulomatosen typische relative Vermehrung der Sinuslympho-

zyten. Unter der Einwirkung der ionisierenden Strahlen kam es zu einem deutlichen Schwund beider Zellformen in der Peripherie, doch nahmen die polynukleolären Lymphozyten stärker ab als die mononukleolären.

Schließlich fiel noch eine Reihe von Patienten auf, bei denen sich wohl die Anzahl der Gesamtlymphozyten, nicht aber das Verhältnis von Follikel- zu Sinuslymphozyten veränderte. Dabei handelte es sich um drei chronische Lymphadenosen und eine chronische Myelose. Zwei Lymphadenosen mit ausgeprägter Follikellymphozytose und hohen Lymphozytenwerten reagierten auf die Strahlentherapie mit einem für beide Formen gleich starken Abfall. Es ließen sich also am Ende der Therapie noch reichlich Follikellymphozyten, dagegen kaum mehr Sinuslymphozyten nachweisen.

Ein Fall von aleukämischer chronischer Lymphadenose mit durchwegs jugendlichen Lymphozytenformen zeigte ein etwas anderes Verhalten: es kam zunächst zu einem starken Anstieg der Gesamtlymphozyten (Ausschüttung in die Peripherie ?), der im Verlauf der Therapie in eine Lymphopenie überging. Die Zellformen blieben dabei in einem konstanten Verhältnis, ebenso änderten sich die prozentualen PAS-Werte nicht.

Die Lymphozyten der chronischen myeloischen Leukämie kamen in der kombinierten Methylenblaufärbung ausnahmslos schlecht zur Darstellung. Die differenzierbaren Formen verhielten sich gleichsinnig.

Cytostatika

Bei 17 Patienten wurden während der Therapie mit Cytostatika Verlaufskontrollen vorgenommen. Die Behandlung wurde bei den einzelnen Patienten mit verschiedenen cytostatischen Mitteln

durchgeführt: Endoxan, Leukeran, Alkeran, Natulan und Puri-nethol. In 13 Fällen ergaben sich verwertbare Verschiebungen des Verhältnisses Follikel-/Sinuslymphozyten.

Auch hier wurden verschieden reagierende Gruppen vorgefunden:

6 Fälle zeigten ein stärkeres Absinken der Follikellymphoz.

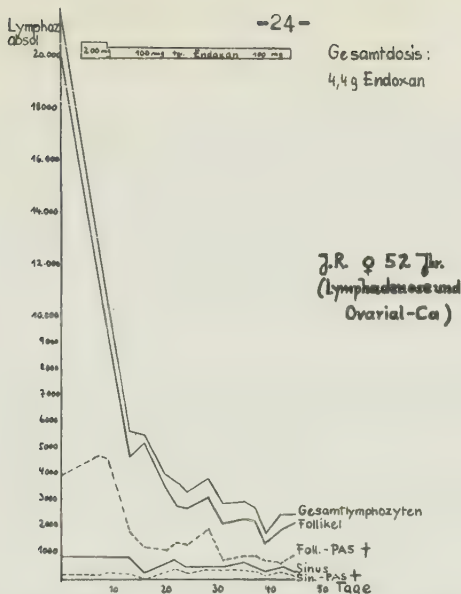
4 " " " " " " Sinuslymphoz.

4 " " kein unterschiedliches Verhalten.

Eine weitere Gruppe (3 Fälle), die von den anderen Fällen abweichend, einer hochdosierten Stoßtherapie unterzogen wurde, ließ ein relativ stärkeres Ansteigen der Sinuslymphozyten erkennen.

Als Beispiel der Gruppe, bei der die Empfindlichkeit der Follikellymphozyten überwog, sei der Verlauf bei der Patientin J.R. geschildert. Die Patientin litt seit längerer Zeit an einer chronischen Lymphadenose und einem inoperablen, metastasierenden Ovarial-Carcinom. Es bestand bei der Aufnahme eine Leukozytose von $29000/\text{mm}^3$, eine erhöhte BSG von 30/68 und eine Hypogammaglobulinämie von 9 rel.% bei 5,5 g% Gesamteiweiß. Die Endoxanbehandlung wurde vier Wochen lang anfangs mit 200 mg/die, später mit 100 mg/die durchgeführt. Die Therapie wurde gut vertragen und es zeigte sich insgesamt eine klinische Besserung.

Der periphere Blutaussstrich war zunächst ganz von den stark vermehrten mononukleolären Lymphozytenformen beherrscht. Wie aus der Kurve ersichtlich, kam es unter der Wirkung des Endoxans zu einem raschen und anhaltenden Abfall der Gesamtlymphozyten. Eine genauere Analyse ergibt, daß die Follikellymphozyten den weitaus größeren Anteil an diesem Abfall haben, während die Anzahl der Sinuslymphozyten relativ konstant geblieben ist. Bei der Auszählung der Präparate nahmen also die Sinuslymphozyten relativ zu.



Dabei fiel auf, daß auch vermehrt Zellen auftraten, die nicht ohne weiteres in das angegebene Schema der beiden Lymphozytenformen einzuordnen waren. Es waren dies große basophile Zellen mit eingebuchtetem Kern und mit meist 3-4 großen dunklen Nukleolen ohne Lumen. Sie waren immer PAS-negativ. Bei diesen Zellen könnte es sich um jüngere Formen aus der Sinuslymphozytopoese handeln. Morphologische Ähnlichkeiten weisen allerdings auch auf die bei bakteriellen Infekten auftretenden "lymphatischen Plasmazellen" hin; GRUNDMANN hat diese beiden Zelltypen gesondert beschrieben, doch nimmt er eine "funktionelle Gemeinschaft" zwischen Plasmazytopoese und Sinuslymphozytopoese an, wobei er eine gemeinsame Ausgangsform für möglich hält. Die beschriebenen Zellen machten etwa 3-5% aller lymphatischen Elemente aus. Sie werden hier als "Lymphoidzellen" bezeichnet. Möglicherweise sind sie mit den "Lymphoidzellen" von JORKE identisch.

Das gleiche Verhalten zeigten noch fünf weitere Fälle: zwei chronische Lymphadenosen, ein Mortus Waldenström und zwei Carcinome. Bei allen Fällen waren die Follikel-

lymphozyten anfangs relativ (bei den Lymphadenosen auch absolut) vermehrt, die Sinuslymphozyten vermindert. Die cyto-
statische Therapie bewirkte nun in erster Linie eine Abnahme der Follikellymphozyten, sodaß es insgesamt zu einer Annäherung an das bei Gesunden vorhandene Verhältnis zwischen Follikel- und Sinuslymphozyten kam.

Anders war das Verhalten von vier untersuchten Lymphogranulomatosen. Bei Lymphogranulomatosen ist das Verhältnis von Follikel- zu Sinuslymphozyten in typischer Weise verschoben: es besteht eine relative Sinuslymphozytose. Falls nun Cyto-
statika, wie oben beschrieben, nur auf die Follikellymphozyten im Sinne einer Verminderung einwirken würden, müßte bei dieser Erkrankung eine Verstärkung der Sinuslymphozytose die Folge sein. Dies ist aber nicht der Fall. Die Sinuslymphozyten hatten im Gegenteil an der eintretenden Lymphopenie den größeren Anteil. Die vermehrten Sinuslymphozyten beim M.Hodgkin erwiesen sich als therapieempfindlicher auf Cytostatika und es kam daher ebenfalls zu einer Normalisierung der Follikel-/Sinuslymphozytenrelation. Interessant ist, daß diese Normalisierung gewöhnlich nur kurze Zeit anhielt; nach Absetzen der Therapie war bald wieder die pathologische Lymphozytenverteilung vorhanden. Die bei Lymphogranulomatosen anzutreffende Häufung von PAS-positiven Lymphozyten ließ keinerlei Beeinflussung durch die Therapie erkennen.

Bei vier Patienten verliefen die Lymphozytenverschiebungen in einer anderen Weise. Im folgenden soll untersucht werden, ob und wie weit die Krankheitsverläufe bei diesen Ausnahmen von den anderen abwichen.

Eine 81-jährige Patientin reagierte auf die Verabfolgung von Natulan gleichermaßen mit einem Anstieg der Follikel- und Sinuslymphozyten. Bei ihrer Aufnahme in die Klinik war die Diagnose eines M.Hodgkin gestellt worden; ihr Allgemeinzu-

stand verschlechterte sich zusehends, sodaß die Therapie abgebrochen werden mußte. Sie verstarb vier Wochen später.

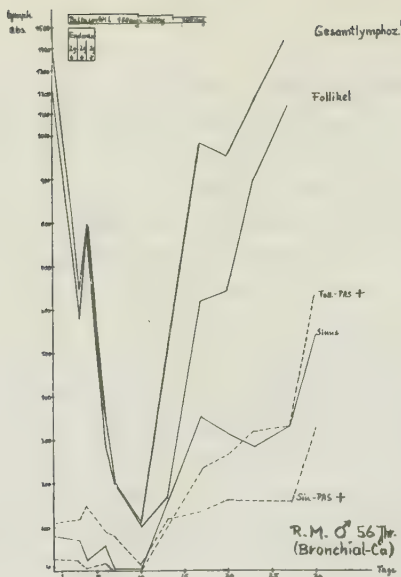
Dagegen fielen bei einem Patienten mit chronischer Lymphadenose auf Endoxan die Lymphozyten von 50000 auf $10000/\text{mm}^3$ ab, wobei die Relation der beiden Typen (Foll:Sin = 8:1) konstant blieb. Es wurde eine mehrwöchige Remission erzielt.

Ein anderer Fall von Lymphadenose mit unreifen Zellformen und auffallend niedrigen PAS-Werten erwies sich als äußerst therapieresistent. Gaben von Decortin, Leukeran, Purinethol und Endoxan beeinflussten die zwischen 100000 und $200000/\text{mm}^3$ schwankende Lymphozytenzahl nicht, wie auch die Verteilung der Zellformen unverändert blieb. Das unreife Zellbild und der sehr rasche, nicht zu beeinflussende Verlauf der Erkrankung lassen hierbei an eine akute Lymphadenose denken.

Ebenso zeigte eine chronische myeloische Leukämie keinerlei Veränderungen im Zellbild auf die cytostatische Therapie; die Krankheit nahm einen schnellen Verlauf.

Wenn auch diese Fälle im Vergleich zu den anderen offenbar einen rascheren Verlauf nahmen, so kann doch auf Grund des geringen Materials keine zuverlässige Aussage über die Prognose gemacht werden.

Gesondert betrachtet werden soll das Verhalten der Follikel- und Sinuslymphozyten bei drei Carcinompatienten, die einer sehr intensiven Stoßtherapie mit Endoxan unterzogen wurden. Als Beispiel sei der Verlauf bei dem Patienten R.M. geschildert, der an einem Bronchial-Carcinom erkrankt war. Er erhielt an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 g Endoxan, worauf sich der Tumor sehr deutlich zurückbildete (röntgenologisch).



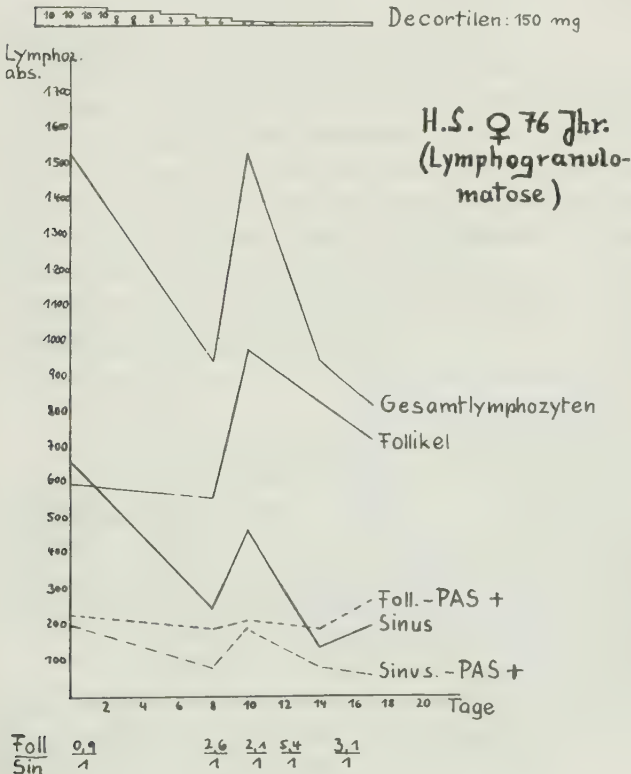
Die Lymphozytenverteilung war anfänglich für Carcinome typisch, es bestand eine Verschiebung zugunsten der Follikellymphozyten mit einer absoluten Verminderung der Sinuslymphozyten. Sofort nach Verabfolgung der hohen Endoxandosis kam es zu einem rapiden Lymphozytensturz, der am fünften Tag seinen Höhepunkt erreichte und dann von einer Lymphozytose bis zum 25. Tag gefolgt wurde. Die beiden Lymphozytentypen verhielten sich dabei verschieden. Während das Absinken bis zum Minimum für beide weitgehend parallel erfolgte, war der Anstieg durch ein relativ vermehrtes Auftreten von Sinuslymphozyten gekennzeichnet. Diese relative Sinuslymphozytose war wiederum begleitet von einem verstärkten Auftreten großer basophiler Zellen mit einem polynukleolären Kern (Lymphoidzellen), die bis zu 36% aller lymphatischen Zellen ausmachten.

Corticosteroide

Das Verhalten der Lymphozytenformen bei Applikation von Nebennierenrindenhormonen konnte bei sieben Fällen untersucht werden. Es waren dies zwei chronische Lymphadenosen,

eine Lymphogranulomatose, zwei Carcinome, eine chronische Hepatitis und drei Gesunde. Unterschiedliche Reaktionen waren lediglich bei einem Fall von Lymphogranulomatose und den drei Gesunden feststellbar.

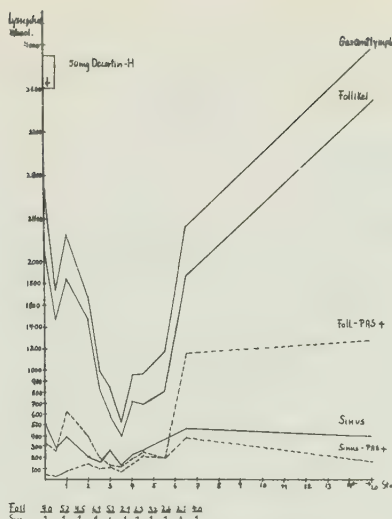
Bei der 76-jährigen Patientin H.S. war seit zwei Jahren ein M.Hodgkin bekannt, der damals mit Strahlen und N-Lost behandelt wurde. Während der Zustand der Patientin diesmal mit 1,5 g Endoxan nicht zu beeinflussen war, zeigte sich auf Verabfolgung von 150 mg Decortilen innerhalb von zwei Wochen eine deutliche klinische Besserung.



Vor der Therapie wurden für Lymphogranulomatosen typische Verhältnisse vorgefunden: die Sinuslymphozyten waren vermehrt und übertrafen hier sogar die Follikellymphozyten, der PAS-Gehalt der Lymphozyten war erhöht. Unter der Wirkung des Cortisons kam es nun zu einem raschen und anhaltenden Sturz der Sinuslymphozyten. Die Follikellymphozyten dagegen veränderten sich in ihrer Zahl nur unwesentlich, sodaß der Abfall der Gesamtlymphozyten allein durch das Verschwinden der polynukleolären Formen hervorgerufen wurde. Eindeutige und gleichgerichtete Veränderungen des PAS-gehaltes der Lymphozyten ließen sich auch hier nicht objektivieren.

Die Lymphozytenuntersuchungen bei den drei Gesunden wurden in folgender Weise vorgenommen: die Probanden nahmen 50 mg Prednison ein, sodann wurden die Lymphozyten stündlich in der angegebenen Weise kontrolliert. Wie aus der Kurve ersichtlich, kommt es nach Gaben von 50 mg Prednison zu einem eindeutigen Rückgang der Mononukleolären, während die Polynukleolären annähernd gleich bleiben. Die Lymphopenie erreicht nach 3-5 Stunden Tiefstwerte, bei denen das Verhältnis Follikel- zu Sinuslymphozyten etwa 2:1 beträgt und wiederum das Auftauchen von Lymphoidzellen (2-4%) zu beobachten ist. Nach 20-24 Stunden besteht eine Lymphozytose, die eine Follikellymphozytose ist, da die Sinuslymphozyten nicht im gleichen Maß ansteigen.

Entsprechende Befunde erhob STACHER bei Normalpersonen nach Gaben von ACTH und Pyrogenen: nämlich einen Rückgang der Mononukleolären Formen. Darüber hinaus zeigte er, daß sich die Lymphozyten der lymphatischen Leukämien grundsätzlich anders verhalten und daher funktionell nicht den normalen Lymphozyten gleichzusetzen sind.



H.H. 25 Jhr.
(gesunder Proband)

Zusammenfassung der Ergebnisse

Von insgesamt 50 untersuchten Fällen ergab sich in 36 Fällen eine faßbare quantitative Verschiebung in der Verteilung der Lymphozytenformen.

Die Ergebnisse von 30 Fällen lassen sich in einem Schema zusammenfassen. Als Kriterium ist dabei angegeben, welche der beiden Formen die größere Empfindlichkeit auf eine bestimmte Therapie aufwies.

E m p f i n d l i c h k e i t der Lymphozytenformen bei:

(11)Lymphogran. (3)Lymphaden. (15)Carcinome
u. M.Waldenst.

(Fälle)Foll Sin (Fälle)Foll Sin (Fälle)Foll Sin

Strahlen	(6)	+		(13)	+
Cytostatika	(4)	+	(4)	+	
Steroide	(1)	+		(2)	+

In 6 weiteren Fällen kam es zu folgenden Veränderungen:

Cytost.Stoßtherap. bei 3 Ca-Pat. - Sinusl.stimuliert
Steroide bei 3 Gesund. - Follikell.empfindlich

In 14 Fällen erwiesen sich Follikel- und Sinuslymphozyten als gleichermaßen empfindlich: 1 M.Hodgkin, 8 Lymphaden., 2 chron. Myelosen, 1 chron. Hepatitis, 2 Carcinome.

Diskussion

I) Einzeluntersuchungen

Die extreme Vermehrung der Follikellymphozyten bei der chronischen Lymphadenose ist bereits mehrfach beschrieben worden (GRUNDMANN; FINK; STACHER). Außer den weit häufigeren Follikellymphadenosen scheint es aber auch einzelne Fälle mit Vermehrung der Sinuslymphozyten zu geben, deren Prognose günstiger sein soll (GRUNDMANN). Auch die Erhöhung des PAS-Gehaltes der Lymphozyten bei der Lymphadenose ist schon seit längerer Zeit bekannt (ASTALDI; LAMBERS; MITUS); sie wird als Zeichen einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung bei lymphatischen Proliferationen angesehen. Da eine Erhöhung der PAS-Werte auch bei der postinfektiösen Lymphozytose nach bakteriellen und Virusinfektionen gefunden wurde (FINK), wird man sie nicht als sicheres Zeichen für die Malignität eines Prozesses werten können.

Bei der chronischen Lymphadenose wird häufig eine Anfälligkeit der Patienten gegenüber Infekten angetroffen. Das kann einerseits durch eine humorale Abwehrschwäche bedingt sein, die auch in der Hypo-gamma-globulinämie ihren Ausdruck findet, andererseits durch Störungen der zellulären Abwehr verursacht werden. Die humorale Abwehrschwäche könnte auf einer leukämischen Umwandlung der antikörperproduzierenden Zentren beruhen. Es kommt ja bekanntlich bei der Lymphadenose zur Aufhebung der normalen Struktur von Lymphknoten und Milz, die zur Verdrängung des plasmazytopoetischen und sinuslymphozytopoetischen Gewebes führt. Dies könnte ein Grund für die Verminderung der Sinuslymphozyten in der Peripherie sein. Andererseits muß man auch eine Störung der zellulären Abwehr in Betracht ziehen. Die Anzahl der Granulozyten ist - bei den hohen Leukozytenzahlen der Lymphadenosen - meist normal, so daß zumindest eine Granulozytopenie nicht als Ursache der In-

fektanfälligkeit in Frage kommt. Wie LANDSTEINER und CHASE zeigen konnten, existiert jedoch auch eine lymphozytenabhängige Abwehr. Untersuchungen bei bakteriellen Infektionen ergaben nun ein zeitlich getrenntes Auftreten der mit der Methylenblaufärbung unterscheidbaren Lymphozytentypen (FINK). Daher wurden für sie verschiedene Funktionen in der Infektabwehr angenommen: die primär vermehrten Follikellymphozyten sollen an der Organisatorbildung, die Sinuslymphozyten zusammen mit den Plasmazellen an der Immunkörperbildung beteiligt sein. Das hat zu folgender Schlußfolgerung geführt: trifft ein Antigen auf einen leukämisch veränderten Organismus, so findet es zwar genügend Follikellymphozyten zur Organisatorbildung, diese sind jedoch unter Umständen funktionell verändert. So ist es fraglich, ob es überhaupt zur Organisatorbildung kommt, oder aber der Organisator trifft auf eine erheblich reduzierte Plasma- und Sinuslymphozytopoese. Die Folge ist ein Mangel an Immunkörpern, hervorgerufen durch die Verminderung der plasmazellulären Antikörper und die Abnahme der Schutzfunktion (zellständiger Antikörper), welche den Sinuslymphozyten zugeschrieben wird.

Man kann also vermuten, daß die Infektanfälligkeit bei chronischen Lymphadenosen außer durch eine humorale Abwehrschwäche auch durch einen zellulär insuffizienten Abwehrmechanismus der Lymphozyten bedingt ist.

Bei den hier untersuchten Lymphosarkomen war die relative Vermehrung der Sinuslymphozyten nicht so deutlich wie sie GRUNDMANN und FINK gefunden haben. Auch die PAS-Werte waren nur mäßig erhöht.

Trotzdem lassen sich die Befunde differentialdiagnostisch sehr wohl verwerten. Beim Lymphosarkom findet man bei normalen Leukozytenwerten eine mäßige bis starke Sinuslymphozytose, bei einer aleukämischen lymphatischen Leukämie da-

gegen besteht eine eindeutige Follikellymphozytose. Einschränkung muß gesagt werden, daß es auch vereinzelt Lymphadenosen mit einer echten Sinuslymphozytenvermehrung zu geben scheint, wie das GRUNDMANN bei einem Fall und FINK bei zwei Fällen beobachten konnten.

Die Ergebnisse früherer Untersuchungen über die Lymphozytenverteilung bei der Lymphogranulomatose konnten bestätigt werden: es besteht eine erhebliche relative Sinuslymphozytose, die Follikellymphozyten sind vermindert. Die PAS-Werte waren auch in den hier untersuchten Fällen wesentlich erhöht.

Der M.Hodgkin nimmt nach den heutigen Anschauungen eine Zwischenstellung zwischen reaktiven und neoplastischen Prozessen ein. Vieles, wie etwa das häufige Fieber, die Dysproteinämie und die Histologie im granulomatösen Stadium deutet auf ein entzündliches Geschehen hin. Häufig gehen der Erkrankung langdauernde chronische Infekte voraus (Tbc), die dann zur Auslösung der Krankheit beitragen. Möglicherweise führt eine überschießende Abwehr zu den granulomatösen Veränderungen. Dies würde durch die Tatsache gestützt, daß sich die Sinuslymphozytose des M.Hodgkin rein morphologisch nicht von der bei der postinfektiösen Lymphozytose auftretenden Vermehrung der polynukleolären Zellen unterscheidet (nach FINK). Bei der meist sehr deutlichen Lymphopenie der Lymphogranulomatosekranken besteht diese vergleichbare Sinuslymphozytose dann auf einem niedrigeren Niveau. Wodurch die Lymphopenie hervorgerufen wird ist noch nicht bekannt.

Bekanntlich ist beim M.Hodgkin die Tuberkulinempfindlichkeit herabgesetzt. Es ist naheliegend, dies mit der Lymphopenie in Zusammenhang zu bringen. Doch ist für die herabgesetzte Allergie vom verzögerten Typ nicht nur die Lymphopenie verantwortlich zu machen. Mehrere Beweisführungen lassen darauf schließen, daß die Lymphozytenfunktion nicht normal ist. Erstens wurde beobachtet, daß übertragene Hodgkinlymphozyten nicht die normale Lymphozyten-Übertragungs-

reaktion ergeben (GRAY und RUSSELL). Zweitens läßt eine frühere Beobachtung vermuten, daß Hodgkin-Lymphozyten in vitro auf eine Mischkultur und auf Phytohaemagglutinin nicht in der selten Weise reagieren wie gesunde Zellen (AISENBERG). AISENBERG vermutet, daß die Anergie im Frühstadium des M.Hodgkin auf einer fehlenden Wirkung lymphatischer Zellen in der Peripherie beruht. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß die Lymphozytentypen (vor allem die Sinuslymphozyten!) bei Lymphogranulomatosepatienten im Verlauf einer Therapie anders reagierten als bei anderen Erkrankungen.

Bei Carcinomen findet man die Sinuslymphozyten relativ - und meist auch absolut - vermindert; die PAS-Werte sind im Durchschnitt leicht erhöht.

Es wurde verschiedentlich versucht eine faßbare Beziehung zwischen den Zellen des lymphatischen Gewebes und des Blutes zu einem neoplastischen Geschehen herzustellen. So soll eine Frühdiagnose maligner Tumoren möglich sein bei Beobachtung folgender Veränderungen: Zunahme der unreifen Zelltypen des lymphatischen Gewebes und Abnahme der kleinen reifen Lymphozyten, sowie Vermehrung der pathologischen Monozyten und in einzelnen Fällen das Auftreten reifer und unreifer Plasmazellen im peripheren Blut (SPYLIPOULOS). Untersuchungen von GREWE, SCHLITTER und HASS ließen den Analogieschluß zu, daß im quantitativen Vorkommen der Lymphozyten im peripheren Blut auch ein verbindlicher Hinweis auf das Vorliegen einer Krebserkrankung und auf die Abwehrreaktion des befallenen Organismus zu suchen sei. Eine Lymphopenie soll danach ein prognostisch ungünstiges Zeichen für den Verlauf einer Krebserkrankung darstellen. Bei den hier untersuchten Carcinomen lag eine ausgesprochene Lymphopenie nur in etwa 1/4 der Fälle vor (in 12 von 40). Es scheint aber einiges dafür zu sprechen, daß bei Krebserkrankungen neben einem lymphopenischen Gefälle (arithmetisches Mittel bei 40 Carcinomen: 1615 Lymphoz./mm³) auch eine gegenüber dem Normalen veränderte Lymphozytenverteilung hinsichtlich mono- und polynukleolären Zellformen besteht.

II) Verlaufsuntersuchungen

Die Wirkung von ionisierenden Strahlen auf die Lymphozyten ist schon öfter Gegenstand von Untersuchungen gewesen. So wurde z.B. schon vor 1934 berichtet, daß radioaktive Strahlen die Anzahl der kleinen Lymphozyten erniedrigen und die der großen Lymphozyten erhöhen. SHIELS und Mitarbeiter stellten 1959 eine Abnahme der granulierten Formen und eine empfindliche Änderung des Verhältnisses von Monozyten + große Lymphozyten zu kleinen Lymphozyten als Strahlenwirkung fest. Untersuchungen denen die GRUNDMANN'sche Lymphozyteneinteilung zugrunde liegt wurden noch nicht vorgenommen.

WINTER konnte anhand cytologischer Beobachtungen nach Ganzkörperbestrahlung von Ratten zeigen, daß es strahlensensible und strahlenresistentere Lymphozyten gibt. Morphologische Ähnlichkeiten weisen auf eine Identität der strahlenresistenten Zellen mit den Sinuslymphozyten hin. Für einen Großteil der hier untersuchten Fälle (Carcinome!) konnte das bestätigt werden: die Follikellymphozyten nehmen unter der Bestrahlung ab, die Sinuslymphozyten sind relativ resistent.

Einer der Gründe, der für eine Rolle der Lymphozyten bei der Antikörperbildung spricht, ist folgender: Bestrahlungen in Dosen welche Lymphozyten zerstören, hemmt oder verhindert die Bildung von Antikörpern, falls sie vor der Einverleibung des Antigens verabfolgt wird (EHRICH). DIXON und Mitarbeiter haben daraus geschlossen, daß man bei der Antikörperbildung zwei Phasen unterscheiden muß, nämlich eine kurzdauernde radiosensitive (und auch cortisonempfindliche!) Anpassungsphase und eine längerdauernde radioresistente Produktionsphase; die Lymphozyten sollen zumindest an der ersten Phase beteiligt sein. Wie genauere Untersuchungen der postinfektiösen Lymphozytose ergeben haben, besteht diese aus einer primären Follikellymphozytose und einer sekundären Sinuslymphozytose (FINK). Das hat zu der Vermutung geführt, daß

es die Follikellymphozyten sind, die an der einleitenden Phase der Antikörperbildung - der Erstellung des Organisations - einen wichtigen Anteil haben. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte nur in einem Teil der Fälle beobachtet werden, daß die Follikellymphozyten strahlensibler sind.

Abweichende Befunde ergaben sich bei der Lymphgranulomatose. Hier sind die Follikellymphozyten zwar auch strahlensensibel, die Sinuslymphozyten sind es aber noch stärker. Das widerspricht den Ergebnissen die bei Carcinomen gefunden wurden insofern, als dort die Empfindlichkeit der Follikellymphozyten bei weitem überwiegt. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß beim M.Hodgkin primär andere Verhältnisse in der Lymphozytenverteilung bestehen. Man findet dort nämlich relativ und absolut erheblich mehr Sinuslymphozyten als bei allen anderen Krankheiten (ausgenommen Lymphadenosen mit sehr hohen Lymphozytenwerten, bei denen sich dann auch hohe Zahlen für die Sinuslymphozyten ergeben).

Die Strahlensensibilität der beiden Lymphozytentypen ist also scheinbar auch - zumindest was die Lymphgranulomatose betrifft - von der Grundkrankheit abhängig. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die primär bestehenden pathologischen Verhältnisse in der Typenverteilung - also Sinuslymphozytose - durch die Therapie nicht weiter verstärkt wurden. Das Verhältnis der mono- zu den polynukleolären Zellformen zeigte im Gegenteil eine Tendenz zur Normalisierung. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, war das Geschehen bei den Carcinomen, wenn auch auf andere Weise, grundsätzlich das gleiche: die dort bestehende Sinuslymphopenie wird durch das Absinken der Follikellymphozyten relativ vermindert, was einer Annäherung an die normale Verteilung auf einem lymphopenischen Niveau gleichkommt.

Eine Deutung dieser Befunde steht noch aus. Man kann nur

sagen, daß die Sinuslymphozyten bei der Lymphogranulomatose offenbar anders reagieren als bei den anderen hier untersuchten Krankheiten. Kontrollen nach Beendigung der Therapie ergaben beim M.Hodgkin innerhalb von Tagen wieder die anfänglich gefundenen, charakteristischen Lymphozytenverteilungen, die dem Normalen nicht entsprechen. Andererseits wurden normale Verhältnisse bei einem Fall angetroffen, der schon seit längerer Zeit nicht aktiv war.

Zwischen dem Wirkungsmechanismus ionisierender Strahlen und dem der Cytostatika bestehen große Unterschiede. Grundsätzlich haben Strahlen einen biophysikalischen, Cytostatika einen biochemischen Angriffspunkt. Beide hemmen durch Blockierung des Eiweißstoffwechsels die Zellfunktion und Zellproliferation. Obwohl die Angriffspunkte der beiden Therapien verschieden sind, war die Auswirkung auf die Follikel- und Sinuslymphozyten im peripheren Blut die gleiche. Auch bei der cytostatischen Therapie kam es bei Carcinomen zu einem stärkeren Abfall der Follikellymphozyten, bei den Lymphogranulomatosen zu einem Abnehmen beider Formen, wobei die Sinuslymphozyten empfindlicher waren. Ein Teil der chronischen Lymphadenosen reagierte hierbei wie die Carcinome.

Die Wirkung der Cytostatika auf die Lymphozytentypen läßt sich besonders gut bei einer hoch dosierten Stoßtherapie beobachten. Man kann dabei annehmen, daß die Bildungsstätten der Lymphozyten plötzlich sehr intensiv geschädigt werden. Cytostatika besitzen im Gegensatz zu ionisierenden Strahlen eine relative Selektivität in ihrer Wirkung auf die Hämo-pese, wobei jedes Cytostatikum nach Richtung, Intensität und zeitlichem Ablauf seiner Effekte charakteristische Merkmale aufweist (GERHARTZ). Die verschiedenen hämopoetischen Systeme reagieren auf Cytostatika getrennt und unterschiedlich. Die am frühesten erfolgende Lymphozytendepression erfaßt die Follikel- und Sinuslymphozyten gleichermaßen. Die Sinuslym-

phozyten kehren jedoch in der Regenerationsphase schneller zu normalen und erhöhten Werten zurück als die Follikellymphozyten. Das könnte auf eine schnellere Erholung des lymphatischen Gewebes zurückzuführen sein, welches die Sinuslymphozyten bildet. Die in dieser Phase zum Teil stark vermehrten großen, polynukleolären Zellen könnten dabei als ausgeschwemmte jüngere (Sinus-?)Lymphozyten betrachtet werden.

Das Verhalten der Lymphozytentypen bei einer hochdosierten Stoßtherapie ließe sich unter diesem Gesichtspunkt auch mit den bei einer längerdauernden cytostatischen Therapie gefundenen Verhältnissen in Einklang bringen: dort kommt es offenbar gar nicht erst zu einem stärkeren Absinken der Sinuslymphozyten, da sie möglicherweise schneller ersetzt werden.

Die Sinuslymphozyten bei den Lymphogranulomatosen dagegen verhalten sich anders (wie auch bei Bestrahlung stärkere Abnahme als die Follikellymphozyten!), sodaß man vielleicht eine funktionelle Änderung annehmen muß. Es bestehen ja hier auch primär gegensätzliche Verhältnisse in der Verteilung der Lymphozytentypen im Vergleich zu den Carcinomen und chronischen Lymphadenosen.

Inwieweit bei den Fällen ohne erkennbaren Unterschied im Verhalten der Follikel- und Sinuslymphozyten andere Faktoren, wie etwa die Art des verwendeten Cytostatikums oder die allgemeine Abwehrlage der Patienten eine Rolle gespielt haben, läßt sich auf Grund des relativ kleinen Untersuchungsgutes nicht entscheiden.

Im Gegensatz zu den markstimulierenden Wirkungen der Steroidhormone steht der ausgesprochen reduzierende Effekt auf den Lymphozytenbestand des Blutes und des gesamten thymolymphatischen Systems. DOUGHERTY und WHITE haben 1943 als erste gezeigt, daß die Zufuhr von ACTH zu einem Gewichtsrückgang des lymphatischen Gewebes führt. Der entscheidende Angriffs-

punkt der Glukokortikoide am lymphatischen System wird auch hier in einer Hemmung der nukleolären Eiweißsynthese gesehen (HULL; WHITE; ROBBINS; SIMOLA; HANSEN).

Von den hier untersuchten Fällen ergaben sich nur in einem Fall verschiedene Reaktionen der Lymphozytenformen: bei einem M.Hodgkin fielen die Sinuslymphozyten stark ab, während die Follikellymphozyten relativ konstant blieben. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen auch bei drei Gesunden durchgeführt. Dabei zeigte sich ein zum M.Hodgkin gegensätzliches Verhalten: die Follikellymphozyten nahmen weit stärker ab, die Sinuslymphozyten blieben im wesentlichen konstant (abgeänderte Methode: stündliche Auszählung!).

Wie ist nun das verschiedene Verhalten der beiden Lymphozytentypen nach Steroidgaben zu deuten? Nach HANSEN spielt eine verminderte Neubildung und die Zunahme der Abbaurate der Lymphozyten eine Rolle beim Zustandekommen der Lymphopenie nach Steroidzufuhr. Über eine Hemmung der Kernteilungsfiguren im lymphatischen System wurde mehrfach berichtet (DOUGHERTY und WHITE; SFUDER; RINGERTZ und FAGRAEUS). Auch GRUNDMANN beobachtete (bei adrenaletomierten Ratten) nach Cortison eine Hemmung der Lymphopoese, wobei er die Sinuslymphozytopoese wesentlich stärker betroffen fand. Die Vermehrung großer Lymphozytenformen bzw. von Lymphoblasten in Milzausstrichen wird von HANSEN als Ausdruck der im histologischen Bild beobachteten Reifungshemmung erklärt. Vielleicht kann das Auftreten jüngerer Lymphozytenformen in der Peripherie, wie es hier während der lymphopenischen Phase gefunden wurde, auf die gleiche Weise erklärt werden (jugendliche Sinuslymphozyten? Lymphoidzellen?).

Als eine weitere wahrscheinliche Möglichkeit der Entstehung einer Lymphopenie nach Steroiden wird von HANSEN das Abwandern der Lymphozyten in bestimmte Organe angesehen. Hinweise darauf sieht er in der nachweisbaren Steigerung des Zell-

abbaues in der Milz, sowie - nach Untersuchungen von WALL-BÄCH - in Leber und Lunge. Das Abfangen und der Abbau von Lymphozyten in den genannten Organen soll dabei - in Analogie zu den beim Infekt auftretenden Veränderungen - als Anreiz zur gesteigerten Neubildung anzusehen sein. Ausdruck dieser vermehrten Neubildung ist die überschießende RepARATION der Lymphopenie, in der eine echte Produktionslymphozytose erblickt wird (auch: FIORE-DONATI und FALLARIGO), die aber nach den vorliegenden Ergebnissen nur die Follikellymphozyten erfaßt.

Nachdem die Lymphozytenformen nach Steroidgaben bei einem Teil der untersuchten Fälle ein unterschiedliches Verhalten zeigten, kann man annehmen, daß für sie vielleicht verschiedenartige Gesetze hinsichtlich ihres Auftretens in der Peripherie gültig sind. Bei gesunden Individuen besteht nach Cortison offenbar eine Bilanzstörung, die vielleicht durch eine Abnahme des Nachschubs von Follikellymphozyten aus den Bildungsstätten und eventuell durch eine Zunahme des organgebundenen Follikellymphozytenabbaues zustande kommt. Bei einem Fall von M.Hodgkin wurden die entgegengesetzten Reaktionen angetroffen (Abnahme der Sinuslymphozyten!), während die Lymphadenosen gleichsinnig reagierten, was auch STACHER bei der Untersuchung von fünf Fällen gefunden hat.

Zusammenfassung

Mit Hilfe einer kombinierten PAS-Methylenblaufärbung, mit der sich zwei morphologisch verschiedene Lymphozytentypen und PAS-positive Substanzen darstellen lassen, wurden die Lymphozyten von insgesamt 150 Patienten differenziert.

Die Ergebnisse von GRUNDMANN und FINK bei Lymphadenosen, Lymphogranulomatosen und Lymphosarkomen wurden weitgehend bestätigt: die eine Art von Lymphozyten - als "Follikellymphozyten" bezeichnet - ist bei Lymphadenosen stark vermehrt (92%); die andere Art - sogenannte "Sinuslymphozyten" - ist bei Lymphogranulomatosen (34%) und weniger stark bei Lymphosarkomen (24%) vermehrt (bei verminderten "Follikellymphozyten").

PAS-positive Lymphozyten werden bei Lymphadenosen (53%), Lymphogranulomatosen (37%) und Lymphosarkomen (31%) weit häufiger als normal (14%) angetroffen.

Bei Carcinomen findet man die "Sinuslymphozyten" vermindert (10%), die PAS-positiven Zellen leicht vermehrt (20%).

Bei den Verlaufsuntersuchungen an 50 Patienten während verschiedenen Therapien ergab sich zum Teil ein einheitliches Verhalten der Lymphozytentypen. Ein stärkerer Schwund der "Follikellymphozyten" in der Peripherie wurde beobachtet bei 15 Carcinomen während Bestrahlungstherapie und cytostatischer Therapie.

Bei 4 Lymphadenosen waren auf Cytostatikabehandlung ebenfalls die "Follikellymphozyten" die empfindlichere Zellform.

Dagegen wurde bei 11 Lymphogranulomatosen vorwiegend eine Abnahme der "Sinuslymphozyten" auf Applikation von Strahlen, Cytostatika und Steroiden festgestellt.

3 Gesunde reagierten auf Steroidzufuhr mit einer Verminderung hauptsächlich der "Follikellymphozyten" in der Peripherie.

Die Verminderung der PAS-positiven Zellen ging in allen Fällen der Abnahme der Gesamtlmphozyten parallel.

Tabelle I

Ergebnisse bei 30 Lymphadenosen:

Pat.	Ges.Leuk.	%Lymph.	abs.Lymph.	%Foll.	%Sin.	NE	PAS
1	60900	90	54810	95	4	1	63
2	75200	75	56400	83	15	2	68
3	51400	95	48830	92	8	-	25
4	79200	91	72072	93	6	1	84
5	69500	87	60465	95	2	3	98
6	80250	86	69015	90	8	2	56
7	41600	85	35360	98	1	1	25
8	67000	90	60300	89	10	1	85
9	82250	93	76492	96	3	1	44
10	36100	63	22743	92	7	1	41
11	83000	96	79680	93	7	-	74
12	64700	89	57583	92	6	2	13
13	65000	95	61750	87	10	3	37
14	73850	84	62034	90	5	5	62
15	67250	85	57162	90	8	2	50
16	86600	98	84868	89	5	6	61
17	75000	95	71250	89	9	2	52
18	90000	94	84600	93	6	1	15
19	48700	87	42369	100	-	-	44
20	6900	69	4761	90	8	2	25
21	75400	92	69368	96	4	-	91
22	69300	79	54747	90	8	2	90
23	72400	93	67332	89	5	6	45
24	29000	76	22040	92	7	1	19
25	50000	90	45000	96	3	1	44
26	62050	92	57086	94	6	-	40
27	81000	98	79380	96	2	2	84
28	67400	93	62682	82	12	6	30
29	130000	99	128700	98	-	2	87
30	71250	87	61987	92	8	-	49
Durchschnitt	66740	88,2	58864	92	6,1	1,9	53,3

Tabelle II

Ergebnisse bei 3 Lymphosarkomen:

	Pat.	Ges.Leuk.	%Lymph.	abs.Lymph.	%Foll.	%Sin.	NE	PAS
--	------	-----------	---------	------------	--------	-------	----	-----

1	7900	24	1896	76	18	6	23
2	7300	28	2044	75	25	-	33
3	7500	25	1875	69	28	3	38
Durchschnitt	7566,6	25,6	1938,3	73,3	23,7	3	31,3

Tabelle III

Ergebnisse bei 27 Lymphogranulomatosen:

	Pat.	Ges.Leuk.	%Lymph.	abs.Lymph.	%Foll.	%Sin.	NE	PAS
--	------	-----------	---------	------------	--------	-------	----	-----

1	4800	5	240	60	34	6	30
2	7600	26	1976	80	18	2	37
3	8500	6	510	50	50	-	32
4	9000	17	1530	46	50	4	27
5	7200	38	2736	71	22	7	31
6	6200	15	930	56	44	-	56
7	10800	29	3132	50	42	8	63
8	5800	14	812	60	40	-	76
9	6050	17	1028	53	47	-	65
10	7700	20	1540	54	45	1	46
11	10300	6	618	46	50	4	10
12	5150	8	412	43	55	2	53
13	3900	26	1014	54	39	7	28
14	5600	17	952	67	32	1	26
15	9700	11	1067	70	29	1	33
16	4600	13	598	46	44	10	38
17	6100	10	610	33	67	-	52
18	8200	17	1114	88	12	-	12

19	3400	21	714	90	10	-	27
20	21000	5	1050	70	25	5	24
21	6900	12	828	67	25	8	27
22	4500	19	855	82	17	1	28
23	7050	9	634	80	20	-	22
24	6300	14	882	76	20	4	48
25	5800	12	696	70	30	-	47
26	7500	16	1200	74	24	2	54
27	2900	11	319	65	34	1	31
Durch-	7135,1	15,1	1036,6	63	34,2	2,8	37,5
schnitt							

Tabelle IV

Ergebnisse bei 40 Carcinomen:

Pat. Ges.Leuk. %Lymph. abs.Lymph. %Foll. %Sin. NE PAS

1	7500	5	375	80	16	4	20
2	6300	12	756	86	12	2	17
3	10000	30	3000	84	15	1	21
4	8500	20	1700	95	4	1	19
5	8350	21	1735	86	12	2	20
6	6200	25	1550	93	7	-	13
7	4500	41	1845	83	14	3	23
8	9800	11	1078	85	13	2	31
9	2700	15	405	76	21	3	3
10	3900	12	468	96	2	2	2
11	12700	3	381	92	8	-	14
12	11400	14	1596	84	12	4	16
13	3500	21	735	84	14	2	12
14	6200	13	806	83	11	6	16
15	4850	17	824	85	13	2	28
16	7350	16	1176	95	4	1	30
17	15700	18	2826	89	11	-	22
18	9900	16	1584	79	20	1	15
19	24000	9	2160	91	9	-	14

20	11800	24	2832	88	11	1	35
21	2400	41	984	94	6	-	10
22	7000	24	1680	85	15	-	27
23	7800	40	3120	84	14	2	34
24	13800	15	2070	88	5	7	10
25	5400	16	864	89	10	1	63
26	8900	23	2047	87	11	2	22
27	6200	26	1612	85	12	3	24
28	12500	22	2750	86	10	4	20
29	4000	18	720	90	9	1	19
30	6850	32	2792	87	13	-	15
31	7500	25	1875	89	9	2	22
32	8150	30	2445	86	11	3	18
33	2900	21	609	85	15	-	21
34	7500	15	1125	88	10	2	27
35	12500	19	2375	85	5	10	18
36	7400	25	1850	89	10	1	21
37	7700	26	2002	89	10	1	30
38	8300	20	1660	90	9	1	15
39	4700	39	1833	82	15	3	22
40	8500	28	2380	86	10	4	23

Durchschnitt 8123,7 19,9 1615,7 86,9 10,9 2,1 20,2

Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen

I. Strahlentherapie

A. Carcinome

Pat. Krkh.tag Ges.Leuk. %Lym. abs.Lym. %Foll. %Sin. NE PAS

1	0	6700	30	2010	87	7	6	67
	19	3700	25	925	57	37	6	21
	39	5400	16	868	65	31	14	81
	59	4000	13	520	76	24	-	50
	72	4300	13	559	74	22	4	66
2	0	6100	34	2074	83	11	6	16

	10	5950	30	1785	87	9	4	24
	12	6350	27	1714	84	12	4	29
	14	5000	19	950	86	12	2	30
	17	5800	34	1972	88	10	2	30
	19	4650	22	1023	81	17	2	40
	21	3700	27	999	83	16	1	36
	24	5200	30	1560	81	17	2	25
	26	6550	38	2489	80	18	2	24
	31	7950	25	1988	80	17	3	31
3	0	16700	10	1670	84	12	4	19
	20	9200	11	1012	84	13	3	19
	30	9200	15	1380	81	18	1	18
	36	5300	14	742	84	16	-	28
	44	5300	12	636	80	18	2	28
	51	4800	11	528	75	25	-	25
	58	4800	3	144	69	31	-	27
	64	2900	4	116	45	53	2	33
	78	7200	11	792	54	46	-	34
4	0	9000	24	2160	89	11	-	35
	12	5600	10	560	89	10	1	35
	20	5600	7	392	73	27	-	36
	27	5100	8	408	54	46	-	56
	34	6500	5	325	40	59	1	52
	40	8100	6	486	44	56	-	62
5	0	7300	25	1825	92	7	1	39
	5	6200	8	496	86	11	3	45
	14	3100	8	248	66	32	2	56
	28	2000	8	160	74	20	6	39
	38	5000	24	1200	69	28	3	51
6	0	7000	28	1960	85	15	-	27
	2	7000	24	1680	78	20	2	33
	9	7000	10	700	85	15	-	53
	17	6900	19	1312	80	20	-	41

24	5900	10	590	85	15	-	56
31	4900	18	882	74	25	1	48
40	4400	13	572	72	27	1	41
45	3900	10	390	75	22	3	46
53	7600	21	1598	76	22	2	52
60	8000	17	1360	79	21	-	54

7	0	8100	52	4212	82	13	5	21
	5	6500	35	2275	88	10	2	22
	9	4400	28	1232	86	13	1	22
	7	5000	41	2050	87	12	1	29
	12	6050	36	2160	78	18	4	17
	14	5700	25	1425	78	20	2	29
	16	5350	24	1272	75	22	3	36
	19	5350	21	1113	77	23	-	32
	21	4900	28	1372	72	25	3	34
	23	4100	28	1148	75	22	3	42
	26	5200	19	988	78	20	2	24
	28	4450	21	934	78	22	-	32
	30	4000	20	800	76	22	2	21

8	0	6000	22	1320	86	13	1	37
	16	6500	20	1300	80	18	2	40
	24	4800	18	864	76	20	4	43
	40	4500	17	585	74	22	4	17
	47	4300	22	946	67	26	7	31

9	0	11800	31	3658	90	8	2	28
	12	6900	26	1794	84	15	1	33
	19	7200	12	864	77	15	8	30
	26	6400	10	640	78	22	-	32
	32	4800	11	528	56	38	6	36

10	0	7000	9	630	88	8	4	8
	15	4800	9	432	72	26	2	22
	25	3800	9	342	83	16	1	12
	32	8300	6	498	82	14	4	28
	42	2300	2	166	72	24	4	12
	52	2300	8	184	58	38	4	22

	57	4700	5	235	36	56	8	34
	67	3200	12	384	71	25	4	38
	72	3100	14	434	72	25	3	57
	78	3100	18	558	65	32	3	58
	86	2300	19	437	55	41	4	47
	88	4500	13	585	50	44	6	62
	91	5650	9	509	68	28	4	45
	93	3900	14	546	68	28	4	41
	98	3000	7	210	78	21	1	34
11	0	5700	7	399	62	35	3	51
	5	5700	6	342	72	26	2	62
	14	3800	22	836	68	32	-	52
	21	3800	16	608	73	25	2	59
	28	5050	16	808	68	28	4	56
	36	5050	17	858	67	28	5	54
12	0	5900	21	1239	81	19	-	49
	5	4900	12	587	76	22	2	54
	10	3700	15	555	77	23	-	45
	15	2200	10	220	64	36	-	46
	20	2100	9	189	69	30	1	52
	24	2500	8	200	76	24	-	62
13	0	34500	14	4830	89	10	1	39
	1	42500	7	3970	85	14	1	33
	8	42000	2	840	83	17	-	23
	16	23500	4	940	93	7	-	29
	18	25900	4	1038	94	6	-	13
	22	25500	5	1275	86	14	-	28
	26	11000	9	990	90	10	-	26
	31	7000	15	1050	94	6	-	32
	34	6200	10	620	90	8	2	29
	37	4400	10	440	82	16	2	36

B. Lymphadenosen

Pat.	Krkh.tag	Ges.Leuk.	%Lym.	abs.Lym.	%Foll.	%Sin.	NE	PAS
1	0	6900	69	4961	90	8	2	25
	7	5550	58	3219	90	9	1	26
	11	5000	65	3250	89	11	-	33
	14	4450	54	2403	89	10	1	28
	18	7900	68	5372	85	14	1	32
	25	16250	69	11212	85	15	-	32
	29	11000	71	7810	92	6	2	22
	32	9000	56	5040	94	5	1	35
	35	4950	62	3069	93	6	1	35
	39	6050	60	3600	92	8	-	26
	42	3000	67	2010	95	6	1	17
	47	3000	54	1620	96	4	-	20
	54	3000	78	2340	95	5	-	28
2	0	36100	94	33900	93	6	1	63
	11	30000	96	28800	91	6	3	53
	24	21500	97	20155	89	7	4	48
	38	24000	96	23040	90	8	2	27
	46	16100	98	15778	95	5	-	33
3	0	15800	91	14378	82	15	3	80
	6	44600	96	42750	87	12	1	71
	13	30000	95	28500	93	7	-	70
	20	28600	94	26800	87	12	1	60
	27	27500	98	26800	85	14	1	66
	36	27600	97	26700	94	5	1	90
	42	25600	98	25100	83	15	2	69

C. Lymphogranulomatosen

1	0	7200	38	2736	71	25	4	31
	15	6600	21	1386	82	14	4	18
	25	6600	28	1848	84	12	4	24
	31	3100	36	1116	83	15	2	49

	40	3300	16	528	68	26	6	48
	51	3800	11	418	69	24	7	50
2	0	10800	29	3132	50	42	8	63
	7	13100	27	3537	54	37	9	44
	16	9000	16	1440	66	26	8	36
	29	5200	6	312	84	12	4	37
	38	4200	5	210	87	12	1	45
3	0	4800	5	240	60	34	6	76
	15	6700	10	570	48	48	4	75
	17	5200	6	312	60	34	6	57
	21	4400	4	176	60	32	3	72
	24	4000	1	40	64	28	2	79
4	0	8500	6	510	50	50	-	32
	6	10500	5	525	59	41	-	58
	10	16000	3	480	52	47	1	59
	14	9650	5	482	62	38	-	35
	17	10350	2	207	44	55	1	42
	27	4600	1	46	57	42	1	51
	30	5000	2	100	60	33	1	54
	37	4900	0,5	25	50	40	4	57
	44	3900	2	78	68	28	4	48
	48	3000	0,5	15	57	36	7	45
	55	3000	0,5	15	58	35	7	35
5	0	5150	8	412	43	55	2	53
	6	5450	13	708	39	60	1	48
	9	5450	2	190	50	50	-	66
	28	6950	3	208	44	55	1	56
	34	6200	3	186	40	58	2	40
	40	5100	3	153	60	40	-	45
	48	4600	4	184	53	44	3	54
	51	4600	1	64	50	45	5	40
	57	4500	2	90	52	45	3	45

6	0	9700	11	1067	70	29	1	33
	13	8900	12	1065	76	23	1	32
	19	9500	18	1710	62	38	-	42
	25	10300	19	1957	64	35	1	53
	32	6000	18	960	70	27	3	46
	40	4200	13	546	75	23	2	35
	47	3200	15	480	82	17	1	47
	54	3200	7	222	88	12	-	39
	67	3000	4	120	67	32	1	49
	75	3900	8	312	52	45	3	48
	82	4500	7	315	63	36	1	66
	89	5000	8	400	60	38	2	50
	104	5400	9	486	60	40	-	40
7	0	7600	26	1976	75	23	2	40
	20	4100	6	246	80	18	2	42
	30	4100	6	246	60	38	2	44
	40	4000	34	1360	61	34	5	43
	49	4000	15	600	73	22	5	43
	55	4000	12	480	72	22	6	48
	61	4000	9	360	68	28	4	44
	65	4400	3	132	70	22	8	24

II. Cytostatika

A. Carcinome

Pat. Krkh.tag Ges.Leuk. %Lym. ats.Lym. %Foll. %Sin. NE PAS

1	0	9900	27	2670	87	12	1	19
	8	7600	37	2812	94	6	-	21
	9	6500	25	1625	87	12	1	35
	13	5900	29	1710	94	5	1	33
	14	6000	27	1420	92	6	2	32
	15	6100	26	1570	92	8	-	34
	16	4600	25	1150	93	6	1	37
	17	3750	30	1125	89	10	1	39
	19	2600	64	1662	90	10	-	34

	21	1750	56	981	94	6	-	30
	23	1200	50	600	95	4	1	28
	26	800	52	416	88	10	2	25
	28	1500	40	600	78	22	-	18
	30	1900	25	475	68	30	2	29
	33	3900	19	740	59	38	3	27
	34	4600	19	875	66	30	4	27
	36	10000	17	1700	63	36	1	29
	41	12400	32	3900	59	39	2	38
2	0	12900	14	1860	82	17	1	65
	2	10300	10	1030	84	15	1	55
	4	8400	1	840	97	3	-	69
	8	200	3	6	97	2	1	40
	10	200	4	8	100	-	-	60
	14	800	15	120	76	16	8	53
	17	6300	3	189	86	14	-	40
	19	7900	3	237	67	32	1	28
	22	11500	2	230	59	40	1	36
	25	14000	3	420	58	41	1	31
3	0	8400	16	1344	93	6	1	10
	3	8100	8	648	89	11	-	24
	4	10050	8	804	95	4	1	20
	6	5000	7	350	80	10	10	31
	7	4100	5	205	98	1	1	41
	10	250	46	115	90	3	7	32
	13	500	100	500	44	40	6	46
	17	2400	41	984	63	36	1	39
	20	4150	23	954	67	33	-	45
	23	5350	22	1177	74	24	2	41
	27	10600	15	1590	70	29	1	44
	30	12300	19	2337	75	23	2	41
4	0	5200	28	1456	95	4	1	18
	15	4500	28	1260	80	18	2	22
	24	1300	12	156	62	32	6	26
	32	2400	16	384	52	42	6	42

	35	2000	7	140	64	32	6	29
	39	3000	12	360	70	28	2	40
	49	4400	12	528	32	60	8	54
5	0	5500	22	1210	85	12	3	29
	2	6300	27	1701	73	23	4	38
	5	5100	11	561	70	30	-	25
	9	5200	8	416	85	12	3	25
	13	4500	12	540	87	13	-	25
	19	4300	12	616	87	13	-	30
	27	3400	12	408	84	12	4	35
6	0	7400	25	1850	87	8	5	18
	6	5800	19	1102	84	14	2	27
	9	5000	15	750	79	20	1	29
	15	4200	13	546	73	25	2	28
	23	3800	14	532	70	26	4	35
7	0	10500	30	3150	83	13	4	33
	10	8900	18	1602	80	19	1	38
	16	6500	15	975	78	20	2	46
	24	6600	11	726	72	27	1	29
	29	5700	12	684	70	26	4	48

B. Lymphadenosen

Pat.	Krkh.tag	Ges.Leuk.	%Lym.	abs.Lym.	%Foll.	%Sin.	NE	PAS
1	0	29000	76	22000	92	4	6	19
	7	18900	76	14350	94	6	-	34
	9	15700	76	11950	93	7	-	41
	13	7500	76	5700	35	15	-	36
	16	8000	69	5520	95	4	1	23
	20	7000	58	4060	85	12	3	33
	22	4400	63	3775	76	21	3	46
	24	6000	56	3360	83	15	2	48
	28	6800	57	3880	82	15	3	56
	31	5600	52	2915	73	20	7	37

	35	5600	53	2970	78	22	-	42
	37	4300	64	2750	80	18	2	46
	39	4400	40	1700	83	15	2	52
	42	5100	48	2448	79	18	3	34
	44	5800	43	2497	82	15	3	41
2	0	86600	98	84700	90	4	6	51
	10	46000	98	45000	91	8	1	54
	15	4250	98	4160	83	17	-	80
	17	6000	93	5500	85	14	1	78
	23	4100	69	2830	88	11	1	67
	33	2800	35	980	81	18	1	60
3	0	81900	95	77750	89	6	5	61
	8	60500	96	58080	85	11	4	67
	14	14500	94	13630	83	15	2	64
	20	7000	80	5600	80	16	4	52
	28	6500	75	4875	70	24	6	81
4	0	75000	95	71250	89	11	-	52
	7	54000	96	51840	84	14	2	65
	9	36900	94	34686	89	11	-	56
	13	34000	91	30940	89	11	-	58
	16	12300	88	10824	85	14	1	52
	20	10100	80	8080	80	18	2	59
5	0	8300	36	2990	90	9	1	41
	7	7600	36	2728	85	15	-	43
	12	7100	37	2625	74	24	2	32
	15	7000	36	2540	82	17	1	31
	34	8400	24	2016	78	21	1	34
	41	8000	30	2400	81	18	1	33
	51	5700	28	1595	80	17	3	35
	56	5600	27	1522	77	22	1	36
	64	5600	29	1624	85	14	1	28
6	0	40000	32	12800	82	15	3	42

7	15000	55	8250	89	10	1	25
11	7800	60	4680	88	12	-	40
14	8500	35	2975	80	20	-	38
23	6900	14	966	78	21	1	35

C. Lymphogranulomatosen

Pat. Krkh.tag Ges.Leuk. %Lym. abs.Lym. %Foll %Sin. NE PAS

1	0	4600	13	598	46	44	10	38
	11	5900	15	885	66	28	6	22
	18	3700	8	296	74	20	6	22
	21	1500	21	315	78	20	2	30
	25	1300	18	234	65	26	9	42
	28	1600	17	272	62	32	6	44
	34	1300	43	559	52	44	4	46
	41	3400	35	1190	58	36	6	60
	46	4200	33	1386	75	24	1	38
2	0	21000	5	1050	75	25	-	24
	6	26400	10	2460	79	20	1	22
	8	15600	5	780	78	20	2	19
	13	4900	26	1275	85	14	1	28
	15	2900	20	580	89	10	1	22
	17	900	14	126	94	4	2	9
	24	2500	22	500	66	32	2	28
	30	6500	25	1525	56	42	2	34
3	0	3900	26	1014	54	39	7	28
	4	3100	20	620	64	30	6	26
	8	2200	15	330	75	20	5	20
	12	2100	14	294	78	18	4	18
4	0	5600	17	952	67	32	1	26
	4	4000	17	680	69	31	-	26
	13	4400	17	748	77	22	1	24
	18	4200	25	1025	74	25	1	20
	21	4100	31	1271	70	29	1	21

25	3800	39	1482	71	29	-	37
31	3500	45	1578	68	32	-	33
34	4500	24	1080	67	30	3	40

III. Corticosteroide

A. Lymphadenosen

Pat. Krkh.tag Ges.Leuk. %Lym. abs.Lym. %Foll.%Sin NE PAS

1	0	31300	93	29109	96	3	1	29
	3	28900	92	26588	89	4	7	39
	11	16300	96	15648	87	10	3	46
	21	43750	95	41562	85	9	6	67
	33	54000	99	53460	86	8	6	76
2	0	16000	80	12800	91	6	3	77
	8	21000	85	17850	89	5	6	63
	15	25500	90	22950	95	2	3	69
	26	20000	80	16000	88	10	2	85
	35	28000	81	22680	90	6	4	67

B. Lymphogranulomatose

1	0	9000	17	1530	46	50	4	27
	8	7300	13	949	70	26	4	40
	10	7300	21	1533	64	30	6	25
	14	5000	19	950	81	15	4	40
	17	3300	25	825	76	22	2	44

C. Carcinome

1	0	5400	16	865	79	20	1	63
	6	7500	19	1425	80	20	-	50
	13	6000	17	1020	87	12	1	40
	20	5000	21	1050	87	13	-	45

28	4700	26	1222	87	12	1	35
35	7600	17	1292	88	12	-	34
42	7200	31	2232	82	16	2	48
55	7900	22	1738	81	18	1	50
63	5300	40	2120	88	12	-	45
70	7000	33	2310	88	12	-	45
77	7000	36	2520	86	13	1	35
2	0	5000	12	600	87	10	3 19
	6	6500	11	715	86	11	3 25
	10	7800	15	1170	80	18	2 21
	20	7500	15	1125	79	14	7 31
	30	7200	25	1800	90	10	- 18

D. Hepatitis (chron.)

Pat. Krkh.tag Ges.Leuk. %Lym. abs.Lym. %Foll %Sin NE PAS

1	0	4400	11	484	79	21	-	20
	3	5000	12	600	76	23	1	11
	6	5800	21	1218	77	22	1	15
	9	8900	23	2050	76	24	-	12

E. Gesunde

Prob. Std. Ges.Leuk. %Lym. abs.Lym. %Foll %Sin NE PAS

1	0	6700	25	2650	80	19	1	14
	0,5	5825	30	1750	84	16	-	18
	1	5800	39	2260	82	18	-	32
	1,5	6450	37	1386	83	14	3	34
	2	5350	31	1660	86	14	-	34
	2,5	5850	17	995	83	16	1	30
	3	7125	12	855	68	32	-	30
	3,5	8850	6	530	74	26	-	36
	4	12050	8	960	76	24	-	36
	4,5	12150	8	968	71	28	1	48

	5,5	9150	13	1180	68	32	-	34
	6,5	10650	22	2340	79	20	1	56
	19,5	9900	40	3960	88	11	1	36
2	0	5300	30	1590	86	14	-	24
	2	3950	46	1815	79	20	1	20
	4,5	9250	14	1295	72	28	-	18
	6,5	11750	8	940	73	26	1	22
	8,5	6700	9	603	70	30	-	26
	24	6800	47	3200	85	14	1	24
3	0	6150	57	3510	88	11	1	14
	1	5300	45	2385	87	13	-	39
	2	5050	25	1262	81	18	1	18
	3	9000	15	1350	74	25	1	18
	5	10850	10	1085	75	25	-	30
	21	5700	63	3590	84	16	-	14

Literaturverzeichnis

- | | |
|----------------------------------|---|
| Aisenberg C.A. | Blood <u>6</u> , 1037 (1965) |
| Aschoff L. | Beitr.Med.Klin. <u>22</u> , 1(1926) |
| Astaldi G. + Verga L. | Acta haem. <u>17</u> , 129 (1957) |
| Bauer-Sic R. | Zytochem.i.d.Haematol.
9.Freitg.Sympos. (1961) |
| Dixon F.J. | J.Immunol. <u>68</u> , 693 (1952) |
| Dougherty T.F.+Frank J.(Seite 4) | J.Lab.clin.Med. <u>45</u> , 877(1955) |
| Dougherty T.F.+White A.(" 40/1) | Proc.Soc.Ex.Bio. <u>53</u> , 3132(1943) |
| Dougherty T.F.+White A.(" 40/2) | Amer.J.Anat. <u>77</u> , 81 (1945) |
| Downey H. + Mc Kinley C.A. | Arch.Int.Med. <u>32</u> , 82(1923) |
| Ehrich W.E. | Klin.Wschr. <u>13</u> , 315 (1955) |
| Fink U. | Inaug.Diss. in Vorbereitung |
| Fiore-Donati G. + Fallarigo A. | Giorn.clin.med. <u>33</u> , 172(1952) |
| Gerhartz H. | Blut <u>5</u> , 360 (1959) |
| Gibb R.P. + Stowell R.E. | Blood <u>4</u> , 569 (1949) |
| Gray J.G. + Russell P.S. | Lancet <u>2</u> , 863(1963) |
| Grewe H.E. + Schlitter H.E. | Klin.Wo. <u>32</u> , 118 (1956) |
| Grundmann E. | Verh.Dtsch.Ges.Pathol.
<u>41</u> , 261 (1957) |
| Hansen H. | Die Phys.d.Lym.wechs.u.s.Be-
einfl.d.Horm.d.Hyp.-Adr.Syst.
Thieme, Stuttgart.(1958) |
| Hotchkiss R.D. | Arch.Biochem. <u>16</u> , 131(1949) |
| Hull W. + White A. | Endocrinol. <u>51</u> , 210 (1952) |
| Jorke D. | Schw.Med.Wschr. <u>91</u> , 778(1961) |
| Lambers D. | Dtsch.Med.Wschr. <u>87</u> , 1913(1962) |
| Landsteiner K. + Chase N.W. | Proc.Soc.Ex.Biol.Med.
<u>49</u> , 688 (1942) |
| Lennert K. + Remmle W. | Acta haem. <u>21</u> , 139 (1959) |
| Littwinns J. + Leikowitz S. | Acta haem. <u>5</u> , 223 (1951) |
| Mc Manus J.F.A. | Nature <u>158</u> , 202 (1946) |
| Merker H. | Schw.Med.Wschr. <u>40</u> , 1209(1961) |
| Mitus W.J. + Bergna L.J. | Blood <u>13</u> , 748 (1958) |

- Pappenheim H. + Naegeli W.
Paterson P.Y.
Ringertz, Fagraeus + Berglund
Robbins P. et al.
Schilling U.
Seemann G.
Shiels D.O. et al.
Simola P.E. et al.
Spyliopoulos Th.J.
Stacher A.
Stockinger L. + Kellner G.
Studer A.
Wallbach H.
Winter O.
- Fol.Haem.(Lpz)12,25(1911)
Fed.Proc. 18,591 (1959)
Acta path.Scand.Suppl.
44,369 (1952)
Endocrinol.56,161(1955)
Erg.ges.Med.3,358(1922)
Beitr.path.An.85,303(1930)
Brit.J.of Rad.377,306(1959)
Act.Endocrin.15,182(1954)
Meth.of early Diag.of Mal.Tu.
Athen (1959)
Wien.Zschr.f.inn.Med.
2,110 (1963)
Wien.Zschr.f.inn.Med.
33,135 (1952)
Zschr.exp.Med. 121,287(1953)
Zschr.exp.Med. 82 (1932)
Verhdlg.Dtsch.Ges.Inn.Med.
941 (1960)

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. H.Begemann für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. H.Rastätter für Rat und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Am 29.3.39 wurde ich in Prag als Sohn des Dipl.Kfm. Victor Hubrich und dessen Ehefrau Rella Hubrich, geb. Reich, geboren. Die Volksschule besuchte ich in Hunderdorf/Ndb. in den Jahren 1946 - 1949, die Ludwigs-Oberrealschule in Straubing/Donau von 1949 - 1958. Nach dem Abitur leistete ich mein Pflichtjahr bei der Bundeswehr ab. 1959 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität München, wo ich 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem Auslandssemester an der Universität Wien 1962/63 kehrte ich nach München zurück und begann mit der vorliegenden Dissertationsarbeit am Schwabinger Krankenhaus. Im Sommer 1965 legte ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität München ab.

